

抗酸化物質の選別化

堀尾嘉幸、薬理学講座

私共は蛋白質脱アセチル化酵素SIRT1の研究をしています。この研究の中からフレンチパラドックスで知られるポリフェノールの1つレスベラトロールについて、細胞に発揮されるその高い抗酸化作用の大部分はSIRT1の活性化に続く転写調節を介して起きることを見出しました。私共の測定方法を用いますとこれまで抗酸化作用を持つ物質の中からレスベラトロールのように特殊で生体で高い抗酸化作用を持つ物質を同定することができます。

SIRT1が細胞にたくさんあると酵母や線虫さらにショウジョウバエで寿命が長くなります。一方、摂食量を減らすとサルからネズミ、さらにショウジョウバエや酵母に至るまで寿命が延びることが知られていますが、このような摂取カロリー制限による寿命の延長にSIRT1が必要で、摂食制限でSIRT1の活性が高まるといわれています。最近、赤ワインやブルーベリー等に含まれるレスベラトロールにはSIRT1を活性化する働きがあることがわかりレスベラトロールを食餌に混ぜて摂取させると、高脂肪食によるマウスの寿命の短縮が阻止されることがNature誌に報告されました (Baur et al., Nature 444, 337-342, 2006)。また、Cell誌にも、レスベラトロールがマウスの肥満や前糖尿病状態を改善することが報告されています (Lagouge et al., Cell 127, 1109-1122, 2006)。従来からレスベラトロールには抗酸化作用があることが知られていましたが、私共はレスベラトロール自体の持つ直接の抗酸化作用は実は弱く、多くの抗酸化作用がSIRT1を介して発揮されることを明らかとし、このレスベラトロールの持つ特殊で強い抗酸化作用は心不全の進行を抑えました (Tannoら、投稿中)。この研究の中から抗酸化作用を持つ物質にはレスベラトロールのような直接の抗酸化作用のほかにSIRT1を介した抗酸化作用を示す物質があることがわかりました。ポリフェノール等の中には第二のレスベラトロールとなるような、SIRT1を活性化して生体により有用である抗酸化物質があると考えられ、私共では抗酸化物質の中から第二のレスベラトロールを同定することができます。

